

**Über Wirkungsunterschiede
verschiedener pressorisch wirksamer
Substanzen bei Eingießung in den Magen,
ins Duodenum sowie ins obere
und tiefere Jejunum**

Dietrich Proft

1964

ÜBER WIRKUNGSUNTERSCHIEDE VERSCHIEDENER PRESSORISCH
WIRKSAMER SUBSTANZEN BEI EINGIESSUNG IN DEN MAGEN,
INS DUODENUM SOWIE INS OBERE UND TIEFERE JEJUNUM

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Dietrich P r o f t
aus Beuthen O/S

Frankfurt/M. 1964

Dekan : Prof. Dr. J. Frey
Referent : Prof. Dr. R. Heinecker
Korreferent : Prof. Dr. G. Taubmann
Mündliche Prüfung : 22. August 1964



GLIEDERUNG

A. Einleitung

1) Blutdruckeinstellung

2) Hypotonie : Nomenklatur

Grenzen Normo-Hypotension

Formen

Therapie

B. Experimenteller Teil

1) Vorversuche

2) Versuchsanordnung

C. Chemische und pharmakologische Charakteristika der verwendeten Substanzen

D. Besprechung der Ergebnisse

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

G. Anhang : Ergebnisse in Tabellen und Kurven



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546413_0007

A. Einleitung

Die Einstellung des Blutdruckes ist nach SARRE (41) sowie WEZLER und SINN (58) schon bei Gesunden nicht konstant, sondern zeigt nicht selten erhebliche Schwankungen um einen Mittelwert, wie das fast bei allen biologischen Reaktionen der Fall ist. Bei dieser Einstellung spielen viele Faktoren eine Rolle, z.B. Rasse, Körperbau, Psyche, Beruf, biologische Rhythmen und auch die Lebensweise. Die Beziehungen des niedrigen Blutdruckes zu konstitutionellen Faktoren sind eingehend von BÄYER (3) und PARR (38) untersucht worden. WEISS (55) wie FEDERICI (10) überprüften die Abhängigkeit des Blutdruckes von Beruf und Geschlecht.

Die Hypotonie als klinischer Begriff ist ein Leiden oder ein vorübergehender krankhafter Zustand. Sie ist vom niedrigen Blutdruck, dem Hypotonus, abzugrenzen, welcher bei manchen Menschen sowohl dauernd als auch vorübergehend im Rahmen physiologischer Kreislaufverhältnisse gefunden wird. Die Nomenklatur ist nicht einheitlich, so sprechen MARTINI und PIERACH (37) vom "hypotonischen Symptomenkomplex", andere Autoren vom "hypotonischen Beschwerdekomples". Allgemein hat sich aber heute besonders in den angelsächsischen Ländern "Hypotonie" als hämodynamischer Begriff zur Charakterisierung des niedrigen Blutdruckes und "Hypotension" als klinischer Begriff zur Bezeichnung eines Leidens durchgesetzt.

Um Normotension und Hypotension abzugrenzen, ist versucht worden, obere Grenzwerte der Hypotension bzw. untere Grenzwerte der Normotension festzulegen. MARTINI und PIERACH (37) sehen eine Hypotonie bei Männern bei systolischen Blutdruckwerten unter 105, bei Frauen unter 100 mm Hg als gegeben an, während andere Autoren die Grenze zwischen 100 und 115 mm Hg festgesetzt wissen wollen. Nach HEGGLIN (16) liegt eine Hypotonie vor, wenn der systolische Druck dauernd unter 100 mm Hg und der diastolische unter 60 mm Hg gefunden wird. WEISS (55) nimmt bei Jugendlichen eine Hypotonie an, wenn 90 mm Hg, und bei Männern im 5. Lebensjahrzehnt, wenn 100 mm Hg nicht überschritten werden.

Nach SCHERF und BOYD (43) sollen die Hypotoniker mit Druckwerten dauernd unter 100/70 mm Hg immerhin 3 % der Gesamtbevölkerung ausmachen. MARTINI und PIERACH (37) fanden unter 9000 Kranken 2,4 % arterielle Hypotonien mit systolischen Blutdruckwerten dauernd unter 105 mm Hg. JOACHIM (30) berichtet von fast 5 % in einem 3000 Personen umfassenden Patientengut, während FOSSIER (12) und BARACH (2) 3,5 % angeben.

Die Hypotonie läßt sich in folgende drei Gruppen einteilen (16) :

- 1) Konstitutionelle Hypotonie (essentielle Hypotonie, hypotoner Symptomenkomplex)
- 2) Hypotonie als Folge innersekretorischer Störungen
- 3) Hypotonie als direkte Folge eines kardialen oder peripheren Kreislaufversagens

Alle Formen der Hypotonie, ob aus organischen oder funktionellen Ursachen, können als Adaptationsschwäche bzw. Adaptationsversagen des Kreislaufs aufgefaßt werden (40).

Die Therapie bedient sich sehr unterschiedlicher Mittel. Bei der Behandlung der Hypotonie sollen nach GERSMEYER (14) sowie PIERACH und HEYNEMANN (40) physikalische Maßnahmen und Einflußnahme auf die Lebensweise an erster Stelle stehen. Daneben haben verschiedene Medikamente einen festen Platz in der Therapie bestimmter Formen des arteriellen Unterdrucks. Medikamente mit adrenalinähnlicher Wirkung (wie Effortil) stehen Mitteln mit anderem Wirkungsmechanismus (wie Noradrenalin, Hypertensin, Hypophysin) gegenüber. Bei manchen Autoren (9, 44, 48, 51) besteht eine Neigung, adrenalinähnliche Substanzen wie das Effortil der "physiologischeren" Wirkung wegen vorzuziehen, zumal diese Substanzen per os wirksam sind, während die einen anderen Wirkungsmechanismus aufweisenden rein pressorisch wirkende Pharmaka parenteral verabreicht werden müssen (23, 32, 33, 34, 35).

Wir verfügen heute über auch bei oraler Gabe recht wirksame Medikamen-

te zur Behandlung hypotoner Zustände. Die resignierende Ablehnung der Analeptika bezüglich ihrer Kreislaufwirksamkeit durch PAUL TRENDLENBURG auf seinem 1929 vor der Berliner Med. Gesellschaft gehaltenen Vortrag (53), ist heute jedenfalls nicht mehr berechtigt.

Zur Behandlung der Hypotonie haben sich besonders bewährt : Effortil, Novadral, Ephedrin, Gilutensin und Akrinor.

Aufgabe vorliegender Arbeit war es, festzustellen, ob die genannten Medikamente Unterschiede hinsichtlich der Latenz bis zum Wirkungsbeginn und der Wirkungsdauer aufweisen. Außerdem sollte geprüft werden, ob bei Eingießung in verschiedene Teile des Magen-Darmkanals die Resorption in bestimmten Darmabschnitten bevorzugt geschieht.

B. Experimenteller Teil

1) Vorversuche

Durch Voruntersuchungen bei normotonen Männern unter Ruhebedingungen galt es zunächst herauszufinden, welche orale Dosen der einzelnen Präparate in wäßriger Verdünnung hinsichtlich ihrer Wirkung auf Blutdruck und Puls einander annähernd entsprachen. Wegen individueller Unterschiede im Ansprechen auf die verschiedenen Medikamente mußten wir uns mit einer relativ groben Methode zufriedengeben. Als Wirkungsmesser wurde ein systolischer Blutdruckanstieg um etwa 20 mm Hg angesehen, was bei Effortil mit 54 Tropfen = 27 mg, bei Akrinor mit 2 ccm = 200 mg Substanz I und 10 mg Substanz II und bei Ephedrin mit 1,5 ccm = 0,075 g erreicht werden konnte. Von Akrinor kam die Ampullenform zur oralen

Anwendung, da eine Tropflösung, wie sie in der handelsüblichen Effortil-Lösung vorlag, wegen Instabilität nicht hergestellt werden konnte. Ebenso wurden Ephedrin-Ampullen (Fa. Dr. Thilo & Co., Mainz) verwendet.

Novadral und Gilutensin erwiesen sich bei der angewandten Versuchsanordnung (also oraler Gabe) und Verwendung der handelsüblichen Tropflösung selbst bei sehr hohen Dosen auf Ruhe-Blutdruck und -Pulsfrequenz als wirkungslos, weshalb diese Präparate bei den weiteren Versuchen nicht mehr angewandt wurden.

2) Versuchsanordnung

Die folgenden Untersuchungen wurden an sieben herz- und kreislaufgesunden Männern jüngeren Alters (Durchschnittsalter 28, 8 Jahre) durchgeführt, wovon die meisten wegen Magenerkrankungen in stationäre Behandlung kamen und denen aufgrund einer vagotonen Ausgangslage mit relativ niedrigen Blutdruckwerten auf orale Gabe pressorisch wirksamer Substanzen ein besonders ausgeprägter Blutdruckanstieg zu erwarten war (5, 39, 51). Es handelte sich um freiwillig sich den Untersuchungen unterziehende Patienten der Inneren Abteilung des Diakonissenkrankenhauses Frankfurt am Main (Chefarzt : Dr. H. Kreuziger).

Bei den Versuchspersonen wurde morgens nüchtern eine Dünndarmsonde gelegt und die Lage des Sondenkopfes röntgenologisch festgestellt, bzw. der Schlauch unter Röntgenkontrolle in den Anfangsteil des Jejunums oder des Duodenums oder in den Magen zurückgezogen. Nach einer Latenzzeit erfolgten unter Ruhebedingungen, d. h. im Liegen bei möglicher Ausschaltung von Umweltreizen und körperlichen Bewegungen, dreimalige Messungen des Blutdrucks nach Riva-Rocci und Pulszählung in fünfminütlichem Abstand zur Festlegung der Ausgangswerte. Auf Konstanthalten sämtlicher Versuchsbedingungen wurde streng geachtet und damit erreicht, daß die Ruheeinstellung des Kreislaufs, also die Ausgangslage in allen Versuchen nur geringfügig schwankte. Die anschließende Eingießung der einzelnen Medikamente geschah in den bei den Voruntersuchungen ermittelten Dosierungen jeweils mit 50 ccm warmen Wasser verdünnt durch die Sonde,

um in allen Fällen möglichst gleiche Resorptionsbedingungen zu schaffen. Daran schlossen sich noch bei liegender Sonde Blutdruck- und Pulsfrequenzmessungen, im Abstand von fünf Minuten für eine Stunde, und in zehn Minuten Abstand, bis zur Wiedereinstellung der Ausgangswerte an. Pro Tag erfolgte eine Meßreihe mit einem Präparat in einem bestimmten Darmabschnitt (Magen, Anfangsteil des Duodenums und Jejunums sowie tieferes Jejunum), so daß für jedes der drei pressorisch wirkenden Medikamente viermal die Sonde gelegt wurde, beim einzelnen Probanden also insgesamt zwölfmal. Während der Dauer der Versuche wurden keine weiteren Medikamente verabreicht.

Die unter den beschriebenen Bedingungen erhaltenen Ergebnisse sind in den am Ende der Arbeit angefügten Tabellen und Kurven zusammengestellt.

C. Chemische und pharmakologische Charakteristika der verwendeten Substanzen

Bevor die Versuchsergebnisse im einzelnen besprochen werden, seien an dieser Stelle die chemischen und pharmakologischen Charakteristika der zur Anwendung gelangten Substanzen in Bezug auf die körpereigenen Hormone Adrenalin und Noradrenalin kurz dargestellt.

Zu Beginn dieses Jahrhunderts war es gelungen, die physiologischen Kreislaufhormone Adrenalin und Noradrenalin rein darzustellen bzw. zu synthetisieren, wobei Adrenalin in erster Linie Stoffwechselhormon ist, daneben aber auch eine deutliche Wirkung auf den Kreislauf zeigt. Kleinere Adrenalindosen steigern vornehmlich den systolischen Blutdruck, der periphere Widerstand sinkt ab und dem entspricht ein erhöhtes Minuten-

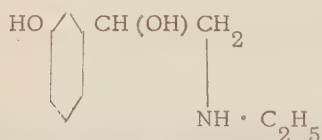
volumen des Herzens. Noradrenalin bzw. Arterenol dagegen bewirkt eine Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des peripheren Gefäßwiderstandes und das Minutenvolumen bleibt unverändert oder nimmt sogar ab (23). Die hervorstechendste Eigenschaft des Arterenols ist seine gefäßverengende Wirkung, die sich auf alle Gefäßgebiete mit Ausnahme der Koronarien erstreckt, weshalb es auch von M. GOLDENBERG (15) als "overall constrictor" bezeichnet wurde.

Inzwischen sind besonders von P. HOLTZ weitere Wirkungen des Adrenalins und Arterenols eingehend erforscht worden (20, 21, 22, 24, 25, 26, 27).

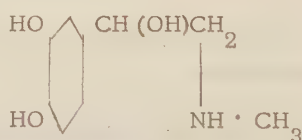
In der Folgezeit wurden nach den Vorbildern des Adrenalins bzw. des Arterenols hunderte von Kreislaufmitteln synthetisiert, von denen keines etwa dem Adrenalin an Universalität der Wirkung vergleichbar wäre und von denen sich nur wenige von praktisch therapeutischem Nutzen erwiesen haben.

Drei der hier angewandten Kreislaufmittel (Effortil, Novadral und Ephedrin) sind entsprechend der Definition von P. HOLTZ (23) als echte Sympathikomimetica anzusehen.

EFFORTIL ist nach dem Vorbild des Adrenalins entwickelt worden und ist chemisch Aethyladrianol mit der Formel



Effortil

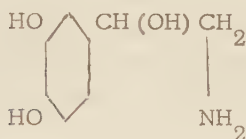


Adrenalin

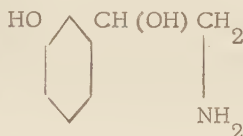
Es wurde pharmakologisch zuerst von UNNA (54) untersucht und tierexperimentell von WEZLER (56, 57) überprüft. Wie alle sympathicomimetischen Kreislaufmittel hat es eine direkte Gefäß- und eine direkte Herzwirkung, wobei letztere überwiegt. Der Ersatz der Methylgruppe des Adrianols durch eine Aethylgruppe beim Effortil führt zu einer gewissen Dämpfung der rein konstr. ktorischen zugunsten der herzfördernden Wirkung, was bei klinischer Anwendung am Menschen darin zum Ausdruck kommen kann, daß das Herzminutenvolumen bei meist unveränderter

Frequenz erhöht ist und der periphere Widerstand insgesamt absinkt, indem die Dilatation bestimmter Gefäßgebiete die Konstriktion anderer übertrifft (23). So konnte z. B. eine elektive Erweiterung der Koronargefäße nachgewiesen werden. Der Blutdruck wird systolisch erhöht, diastolisch kaum. Grundsatz und Blutzucker bleiben unverändert.

NOVADRAL ist mit seiner nicht substituierten Aminogruppe chemisch und pharmakologisch auf das engste mit dem einen körpereigenen Sympathicustoff, dem Noradrenalin oder Arterenol, verwandt.



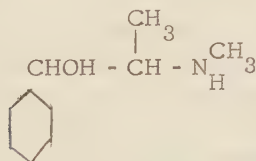
Arterenol



Novadral

Bei beiden tritt die Herzwirkung ganz hinter der Gefäßwirkung zurück. Diese ist eine rein konstriktorische. Es werden die kleinen arteriellen Gefäße mit Ausnahme der Koronarien verengt. Durch die Tonisierung der Peripherie werden systolischer und diastolischer Blutdruck gesteigert und zugleich die Herzfrequenz reflektorisch gesenkt. Auch bei diesem Präparat wird der Stoffwechsel nicht gesteigert.

EPHEDRIN ist chemisch Phenylmethylaminopropanol.



Es kommt als natürliches Alkaloid in der *Ephedra vulgaris* vor. Chemisch ist es dadurch charakterisiert, daß es als einfaches Benzolderivat keine phenolische Gruppe mehr enthält und deshalb eine hohe Stabilität und sicherste orale Wirksamkeit aufweist. Pharmakologisch ist es dadurch ge-

kennzeichnet, daß die peripheren adrenalin- und noradrenalinähnlichen Wirkungen zugunsten der zentral stimulierenden Wirkungen zurücktreten, ist es doch eng mit den als "Weckaminen" bekannten Körpern verwandt (23).

GILUTENSIN ist ein Antihypotonikum mit streng zentralem Angriffspunkt und unterscheidet sich dadurch deutlich von den Sympathikomimetika. Es enthält als wirksame Substanz Diphenylpropenylamin. Ein hypertensiver Effekt wird durch die direkte Einwirkung auf das Vasomotorenzentrum bzw. auf die diesem übergeordneten Zentren erzielt. Der Wirkungsmechanismus ist deshalb weniger durch die effektive Höhe des Blutdruckanstieges als durch die Stabilisierung und Regularisierung des Kreislaufs bzw. der gestörten Funktion unter besonderen Belastungen (z. B. im Stehen) gekennzeichnet.

Bei dem neuartigen Kreislaufmittel AKRINOR handelt es sich chemisch um die Kombination aus zwei Aminoalkyl-Theophyllinen (Substanz I und Substanz II) :

L-7-[2-(1-Methyl-2-hydroxy-2-phenyl-aethylamino)-aethyl]-theophyllin • HCl (Substanz I)

und

7-[2-[2-Hydroxy-2-(3, 4-dihydroxyphenyl)-aethylamino]-aethyl]-theophyllin • HCl (Substanz II)

Die Substanz I verursacht nach pharmakologischen Untersuchungen einen langsam und schonend eintretenden und länger anhaltenden Blutdruckanstieg, während dem gegenüber die Substanz II durch einen rasch einsetzenden und relativ flüchtigen Effekt ausgezeichnet ist. Akrinor führt durch eine Vergrößerung des Schlag- und Minutenvolumens ohne wesentliche Erhöhung der Herzfrequenz zu einem Blutdruckanstieg bei praktisch unveränderten peripheren Widerstand. Eine gleichzeitig einsetzende Erhöhung der Coronardurchblutung übersteigt mit ihrem Sauerstoffangebot deutlich den aktuellen O_2 -Bedarf des Herzmuskels, so daß es zu einer echten Verbesserung der "Güte der Coronardurchblutung" kommt (45, 46).

D. Besprechung der Ergebnisse

Bei Betrachtung der Kurven fällt zunächst die unterschiedliche Reaktion der einzelnen Probanden auf, weshalb im folgenden, der besseren Vergleichbarkeit halber, die Kurven der Mittelwerte betrachtet werden sollen.

Beim Effortil kommt es in allen vier Darmabschnitten bereits fünf Minuten nach der Gabe des Medikaments durch die Sone zu einer Steigerung des systolischen Blutdrucks, die im Magen nach 35 Minuten mit einem mittleren Anstieg um knapp 20 mm Hg am ausgeprägtesten ist. Ein ähnlicher Effekt wird auch nach jeweils 30 Minuten im Duodenum (mittlere systolische Blutdruckerhöhung etwa 22 mm Hg) und oberen Jejunum (mittlere Blutdruckerhöhung etwa 24 mm Hg) sowie nach 25 Minuten im unteren Jejunum (mittlere Blutdruckerhöhung etwa 27 mm Hg) beobachtet. Der diastolische Blutdruck wird nicht wesentlich beeinflusst, es kommt lediglich im tieferen Jejunum zu einem langsamen, geringen Anstieg um etwa 10 mm Hg, wobei das Maximum erst 20 Minuten nach der systolischen Vollwirkung in Erscheinung tritt. Die Dauer einer nachweisbaren Blutdruckerhöhung ist mit jeweils zwei Stunden im Magen, oberen und unteren Jejunum am längsten, während 80 Minuten nach Eingießung in das Duodenum bereits die Ausgangswerte erreicht sind. Eine sichere Wirkung auf die Pulsfrequenz konnte nicht gefunden werden.

Zusammenfassend kann bei Eingießung des Effortils (27 mg) in die einzelnen Darmabschnitte gesagt werden, daß unmittelbar nach der Verabreichung eine systolische Blutdruckerhöhung eintritt. Der weitere Blutdruckanstieg ist in den jeweiligen Darmabschnitten mehr oder weniger steil, das Wirkungsmaximum bereits nach einer Stunde überschritten, so daß die Hauptwirkung in die erste Stunde fällt. Nach spätestens einer weiteren Stunde sind die Ausgangswerte wieder erreicht. Die Blutdruckkurven verlaufen grundsätzlich gleich, wobei bei Applikation des Präparates in das Duodenum ein pressorischer Effekt von relativ kurzer Dauer ausgelöst wird, während die Wirkung in den übrigen Darmabschnitten etwas länger anhält. Eine geringe und nur flüchtige diastolische Blutdruckerhöhung findet sich nur im tieferen Jejunum während der ersten Stunde.

Betrachtet man entsprechende Ergebnisse in der Literatur, so finden sich in der Mehrzahl der Arbeiten Angaben, die sich aus parenteraler Anwen-

dung ergeben; dagegen sind Untersuchungen nach oraler Applikation selten. Nach ZICKGRAF (59) ist die Wirkung von Effortil bei oraler Gabe der intramuskulären gleich. BOLT und WULLEN (7) beobachteten nach intravenöser Gabe einen doppelt so hohen Blutdruckanstieg wie nach subcutaner Anwendung der gleichen Wirkstoffmenge. Da die Kreislaufreaktion bei beiden Anwendungsformen jedoch, abgesehen von der effektiven Höhe der Blutdrucksteigerung, im Prinzip offensichtlich gleich verläuft, seien alle Untersuchungen zum Vergleich erwähnt.

Bei i. v. Gabe von 10 mg Effortil beobachteten SCHNEIDER (50), HILDEBRAND u. a. (17), SPITZBARTH (51), BERG und Mitarbeiter (5), BOLT und WULLEN (7) sowie GADERMANN (13) übereinstimmend bereits eine Minute nach der Injektion einen erheblichen Anstieg des systolischen Blutdrucks, der nach zwei Minuten sein Maximum erreichte. Im einzelnen betrug der mittlere systolische Druckzuwachs bei SCHNEIDER (50) und STEIL (52) +60 bzw. +70 mm Hg.

Nach intramuskulärer Injektion von 20 mg Effortil fanden SCHNEIDER (49, 50), SPITZBARTH (51), HILDEBRAND und JACOBI (17) systolische Blutdruckerhöhungen zwischen 15 - 25 mm Hg, was auch den hier vorliegenden Untersuchungen entspricht. Auf gleiche Werte kamen BOLT und KNIPPING (6) (15 - 20 mm Hg) bei s. c. Gabe von 0,01 g und SPITZBARTH (51) (25 mm Hg) bei 0,02 g subcutan.

Bei oraler Anwendung beobachteten BERG u. a. (5) und SPITZBARTH in Abhängigkeit von der Dosis systolische Blutdrucksteigerungen um +10 mm Hg.

Über die Veränderungen des diastolischen Druckes unter Effortileinwirkung finden sich in der Literatur von einander abweichende und sich zum Teil widersprechende Aussagen. So stellten DIETRICH und GYCHA (8) bei Anwendung von 0,01 g i. v. regelmäßig einen Abfall des diastolischen Druckes um durchschnittlich 20 mm Hg fest, während SPITZBARTH (51), BERG und Mitarbeiter (5) nur bei Anwendung wesentlich kleinerer Mengen einen Druckabfall sahen. Bei letzteren Autoren stellten sich von 5 mg i. v. aufwärts auch geringe Drucksteigerungen ein, wie sie auch von SCHNEIDER (49, 50) und STEIL (52) bis zu +18 mm Hg gefunden werden.

Ähnlich widersprechend sind die Angaben, die bei i.m. - und s.c. -Injektion sowie bei oraler Verabfolgung des Effortils hinsichtlich der diastolischen Blutdruckwirkung gemacht werden. 20 mg Effortil i.m. führten bei SCHNEIDER (49, 50) regelmäßig zu einem Druckanstieg, im Mittel um +3 mm Hg. SPITZBARTH (51) sah bei 20 mg s.c. eine Druckerniedrigung um 8 mm Hg, während BOLT und WULLEN (7) nach 10 mg s.c. einen Blutdruckanstieg im Mittel um 3,5 mm Hg beschreiben. Orale Effortilgaben von 30 mg bewirkten nach Angaben von SPITZBARTH (51) einen diastolischen Blutdruckabfall um 10 mm Hg, 10 mg Effortil oral bei BERG u. a. (5), desgleichen eine Erniedrigung um 8 %.

Die Ergebnisse über den Zeitpunkt des Wirkungseintrittes zeigen bei den einzelnen Beobachtern nur geringfügige Abweichungen. So ist bei SCHNEIDER (49, 50), BECKER und KAISER (4), JOERG (31), SPITZBARTH (51) und STEIL (52) nach 5 - 15 Minuten eine deutliche Wirkung nachweisbar, was gleichermaßen für die i.v., s.c. und i.m. Injektion zutrifft, während bei oraler Verabfolgung die Wirkung verzögert nach 30 - 40 Minuten nachweisbar ist (51). Der frühere Wirkungseintritt in unseren Untersuchungen muß durch den unmittelbaren Kontakt des relativ hochkonzentrierten Medikamentes mit den resorbierenden Schleimhäuten erklärt werden.

Die volle Effortilwirkung nach i.m. -Gabe stellten ZICKGRAF nach 23 Minuten, SPITZBARTH (51) nach 30 - 45 Minuten, BOLT und WULLEN (7) nach 30 - 40 Minuten, gelegentlich nach 60 Minuten fest. Nach den dieser Arbeit zugrunde gelegten Versuchen läßt sich die Feststellung von ZICKGRAF (59, 60), wonach die i.m. -Gabe der oralen in der Wirkung gleicht, auch bezüglich des Wirkungseintritts und der Vollwirkung bestätigen.

Nach den Befunden von SCHNEIDER (49, 50) erreicht der diastolische Druck nach i.m. -Gabe durchschnittlich vor dem systolischen sein Maximum, während er bei i.v. Gabe dem systolischen Druck nachhinkt. SPITZBARTH sah den systolischen Blutdruckgipfel nach einem diastolischen Blutdruckabfall, während STEIL (52) ein diastolisches Maximum sehr lange nach dem systolischen Anstieg fand. Letzterer machte seine Beobachtungen jedoch erwähnenswerterweise, bei Personen mit Präkollaps- oder Kollapszuständen.

Bezüglich der Wirkungsdauer variieren die Literaturangaben entsprechend der Anwendungsart und der Höhe der Dosierung. Die kürzeste Wirkung zeigte sich nach i. v. Gabe (etwas länger als 30'), die längste bei subcutaner Verarbeitung (bis zu 2 - 4 Stunden) (51). Beobachtungen anderer Autoren liegen zwischen diesen Grenzwerten (5, 39, 52, 59, 61).

Hinsichtlich der Pulsfrequenz fanden einige Autoren (5, 7, 49, 50) eine nur unbedeutende, SPITZBARTH (51) jedoch eine signifikante Erhöhung der Frequenz. DIETRICH und GYCHA (8) beschreiben als einzige eine Frequenzerniedrigung bis zu 30 Schlägen pro Minute.

Die Wirkungslosigkeit des Novadrals auf Blutdruck und Puls, wie sie bei den schon beschriebenen Vorversuchen ermittelt wurde, trifft sicher nur für die in Ruhe bestimmten Kreislaufgrößen zu, denn nach klinischen Erfahrungen vermag die orale Novadralgabe orthostatische Blutdruckdysregulationen zu beseitigen. Die parenterale Anwendung ist zweifellos der oralen stark überlegen, denn bei parenteraler Gabe kommt es zu einem deutlich hypertensiven Effekt (14, 40, 59, 60), entsprechend seiner engen pharmakologischen wie chemischen Verwandtschaft zum Arterenol (23). Möglicherweise zeigt es eben deshalb eine nur relativ geringe orale Wirksamkeit, obwohl durch die Wegnahme einer OH-Gruppe, die den einzigen Unterschied zum Arterenol ausmacht, eine gewisse chemische Stabilisierung erreicht wurde. - Daß Novadral auch bei oraler Gabe nach Sensibilisierung des Körpers durch MAOH stark pressorisch wirken kann, haben Untersuchungen von HEINECKER und NANAY (62) gezeigt.

Beim Gilutensin dürfte die fehlende pressorische Wirkung in der zentralen Angriffsweise des Präparates begründet sein. Denn K. BACHMANN und Mitarbeiter (1) fanden in ihren Untersuchungen unter Ruhebedingungen ebenfalls keine auffällige Beeinflussung von Herz und Kreislauf durch Gilutensin, wohl aber unter orthostatischer Belastung bei Kipptischversuchen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen mit Ephedrin seien im folgenden dargestellt. Auch hier kommt es wieder nach Applikation des Medikamentes durch die Sonde in die vier verschiedenen Darmabschnitte bereits nach 5 - 10 Minuten zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks. Eine maximale Wirkung ist bei Gabe in den Mägen schon nach 35 Minuten mit einem

mittleren systolischen Druckzuwachs von 28 mm Hg erreicht, während bei Eingießung in das Duodenum nach 45 Minuten (mittlerer systolischer Blutdruckzuwachs 35 mm Hg) und bei Gabe in das obere und untere Jejunum nach 40 Minuten ein Maximum des systolischen Blutdruckanstiegs nachgewiesen wird (mittlerer systolischer Blutdruckanstieg je etwa 29 mm Hg).

Der diastolische Blutdruck steigt unter der Ephedringabe nur geringgradig an und erreicht 5 - 20 Minuten nach dem systolischen Wirkungsmaximum einen Gipfel, um dann wieder langsam auf die Ausgangswerte abzufallen, was nach spätestens zwei Stunden der Fall ist. Hierin besteht ein Unterschied gegenüber der Effortilwirkung.

Ein weiterer Unterschied läßt sich in der Wirkung auf die Pulsfrequenz finden. Während Effortil in der angegebenen Dosierung zu keinen signifikanten Veränderungen führt, bewirkt Ephedrin regelmäßig, vor allem in der zweiten Stunde nach Applikation, eine geringe Frequenzsteigerung. Der Kurvenverlauf des mittleren Blutdruckzuwachses ist in allen vier Darmabschnitten gleichgerichtet. Eine sichere Wirkung auf Blutdruck und Puls ist für mindestens zwei Stunden nachzuweisen.

Obwohl Ephedrin das älteste der hier angewandten Kreislaufmittel ist, sind Literaturangaben über systematische Untersuchungen spärlich. In den klinischen Arbeiten von HOLZBACH (19) und MARTINI (36) wird hervorgehoben, daß Ephedrin länger wirksam ist als Adrenalin und ausgesprochen peripher angreift. Das dürfte damit zusammenhängen, daß Ephedrin ohne Zusätze kaum je als reines peripheres Kreislaufanaleptikum zur Anwendung gelangt, da es erhebliche, oft unerwünschte Nebenwirkungen aufweist, steht es doch in enger chemischer Beziehung zu den Weckaminen (23). So konnte auch hier eine von den Versuchspersonen zum Teil als sehr unangenehm empfundene Stimulierung mit Herzklopfen und Blutandrang zum Kopf beobachtet werden, während sich auf Effortil- und Akrinorgabe nie derlei Sensationen einstellten.

Die Auswirkungen von Akrinor auf Blutdruck und Puls, die unter den genannten Versuchsbedingungen gesehen wurden, ähneln denen, wie sie schon bei Anwendung von Effortil und Ephedrin beschrieben wurden. Regelmäßig konnte ein Ansteigen des systolischen wie auch des diastolischen

Blutdrucks beobachtet werden, wobei die maximale Erhöhung nach 30 bis 50 Minuten eintrat, im Vergleich zur Effortil- und Ephedrinwirkung also etwas später. Im einzelnen betrug der mittlere Druckzuwachs bei Gabe in den Magen systolisch etwa 27 mm Hg und diastolisch etwa 12 mm Hg, während bei Gabe in die drei weiteren Darmabschnitte ziemlich einheitlich mittlere Druckerhöhungen von etwa 29 - 31 mm Hg systolisch und 16 - 17 mm Hg diastolisch errechnet werden konnten. Systolischer wie diastolischer Druckanstieg verlaufen synchron und erreichen annähernd gleichzeitig das Maximum, und danach ebenfalls synchron abzufallen. Die Ausgangswerte sind nach zwei Stunden noch nicht erreicht. Eine sichere Wirkung auf die Pulsfrequenz besteht nicht, wenn auch eine gewisse Pulsverlangsamung zur Zeit der maximalen Blutdruckerhöhung angedeutet ist.

Übereinstimmend mit den hier gefundenen Ergebnissen berichten H. FLA-DUNG (11), W. HIRSCH (18), HÜDEPOHL u.a. (28), HUTSCHENREUTER u.a. (29) über eine sichere, zum Teil anderen Krieslaufmitteln überlegene Wirkung (11) in Form einer Steigerung des arteriellen Blutdruckes, so wohl bei oraler als auch bei parenteraler Gabe; dabei erfährt der systolische Druck eine deutlich stärkere Steigerung (+ 30 % bis + 70 %) als der diastolische (+ 10 % bis + 20 %) (11, 28, 29, 47).

Dagegen kann eine bis sechs Stunden anhaltende Wirkung, wie sie nach oraler Gabe von HÜDEPOHL u.a. (28) gesehen wurde, nicht bestätigt werden. Ebenso wenig konnten wir eine so erhebliche Herzfrequenzverlangsamung beobachten, wie sie HUTSCHENREUTER (29) (Verlangsamung um 18 %) oder HÜDEPOHL u.a. (28) (Verlangsamung sogar um 33 % gegenüber den Ausgangswerten) angaben. SCHLEPPER und WITZLEB (51) sahen, allerdings im Tierversuch, eine Frequenzzunahme um 14 %.

Vergleicht man die Wirkungen der hier zur Untersuchung gelangten Kreislaufmittel hinsichtlich Wirkungsbeginn und Wirkungsdauer bei der zugrundegelegten Versuchsanordnung, so ist allen gemeinsam der erstaunlich rasch einsetzende pressorische Effekt, wie er ähnlich nur nach parenteraler Anwendung eintritt. Dies läßt auf sofortige gute Resorption schließen. Diese dürfte dadurch begünstigt worden sein, daß die Medikamente durch eine Sonde verabfolgt wurden, so daß auf dem Wege zur Resorptionsstelle ein sonst eintretender Verdünnungseffekt durch Verdauungssäfte fortgefallen ist.

Als Resorptionsort muß in erster Linie die Dünndarmschleimhaut (ohne Un-

terschiede zwischen Duodenum und oberem bzw. unterem Jejunum) angesehen werden, da bei Eingießung in Duodenum oder Jejunum die Wirkung zumeist stärker ist und oft auch früher einsetzt als bei Eingießung in den Magen. Doch ist nicht auszuschließen, daß auch die Magenschleimhaut die untersuchten Kreislaufmittel gut zu resorbieren vermag, denn die etwas geringere und öfters verzögert Blutdruckwirkung bei Gabe des Mittels in den Magen könnten auch damit allein erklärt werden, daß bei den meisten Versuchspersonen vermehrtes Nüchternsekret gefunden wurde und damit ein erheblicher Verdünnungseffekt eingetreten sein dürfte. Ähnlich verhalten sich die untersuchten Medikamente auch hinsichtlich der Kurvenverläufe der mittleren Blutdrucksteigerung (besonders der systolischen, als der am deutlichsten veränderten Werte).

Ein unterschiedliches Verhalten zeigt die Wirkungsdauer. Ist die Effortilwirkung nach 60 Minuten größtenteils abgeklungen, so sind bei Ephedrin-gabe und besonders nach Akrinorgabe die Ausgangsblutdruckwerte nach zwei Stunden noch nicht erreicht. Bei Ephedrin dürfte die Ursache der relativ langandauernden Wirkung in seiner chemischen Stabilität zu suchen sein, während im Falle des Akrinors ein moleküleigener Langzeiteffekt zugrunde liegen soll (18, 28).

Auch hinsichtlich der Beeinflussung von diastolischem Blutdruck und Pulsfrequenz sind Differenzen festzustellen. Bei Verabreichung von Effortil finden sich keine wesentlichen Veränderungen. Ephedrin hingegen führt zu einem geringen Pulsanstieg während der ganzen Dauer der Versuche. Akrinor bewirkt eine deutliche Steigerung auch des diastolischen Druckes synchron zum systolischen Druckanstieg, was zeitlich mit einer angedeuteten Pulsverlangsamung zusammenfällt.

In der vorliegenden Arbeit galt es die Kreislaufanaleptika Effortil, Novadral, Ephedrin, Gilutensin und Akrinor in ihrer Wirkung auf Blutdruck und Puls vergleichend zu untersuchen. Außerdem sollte herausgefunden werden, ob bei Eingießung in verschiedene Teile des Magen-Darmkanals eine unterschiedliche Resorption stattfindet.

Bei Voruntersuchungen an normotonen Männern wurden zunächst die oralen Dosen der einzelnen Präparate ermittelt, die einen systolischen Blutdruckanstieg um etwa 20 mm Hg bewirken. Dabei konnte festgestellt werden, daß Novadral und Gilutensin auch in hohen Dosen keine Wirkung auf den Ruhekreislauf zeigten und deshalb nicht weiter verwendet wurden.

Die Untersuchungen wurden an sieben herz- und kreislaufgesunden Männern unter Ruhebedingungen durchgeführt. Die einzelnen Kreislaufmittel wurden in der bei den Voruntersuchungen ermittelten Dosierung in wäßriger Verdünnung durch eine Schlauchsonde, deren Lage röntgenologisch kontrolliert war, verabreicht.

Zuvor waren die Ausgangswerte von Blutdruck und Puls festgestellt worden. Anschließend erfolgten Blutdruck- und Pulsmessungen in kurzen Abständen.

Die chemischen und pharmakologischen Charakteristika der benutzten Substanzen werden kurz beschrieben.

Die Ergebnisse der Untersuchungen lassen hinsichtlich des Wirkungseintritts keine Unterschiede für die einzelnen Präparate erkennen. Die Dauer einer pressorischen Wirkung ist bei Effortil am kürzesten (etwa 1 Stunde), bei Ephedrin und besonders bei Akrinor dagegen länger. In jedem Falle kommt es nach der Eingießung in den Magen-Darm-Kanal zu einer raschen Erhöhung des systolischen Blutdruckes, wie es uns nur von der parenteralen (i. m. oder s. c.) Gabe geläufig ist. Der diastolische Blutdruck wird nur durch Akrinor etwas gesteigert. Die Auswirkungen auf die Pulsfrequenz sind gering; durch Ephedrin wird die Frequenz etwas gesteigert, durch Akrinor verlangsamt.

Bei Eingießung in den Magen ist im Vergleich zur Eingießung in Duodenum

oder Jejunum die pressorische Wirkung in der Regel etwas geringer und verzögert, was damit zusammenhängen dürfte, daß durch das Magennüchternsekret im Magen eine stärkere Verdünnung eingetreten ist und/oder die Dünndarmschleimhaut im Vergleich zur Magenschleimhaut die verwandten Kreislaufmittel besser resorbiert.

F. Literaturverzeichnis

1. Bachmann, K., H.P. Heynen und H. Grohmann: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die orthostatische Hypotonie und ihre Pharmakotherapie mit einem neuen zentralen Analeptikum 2-Äthyl-3, 3-diphenyl-propen-(2)-yl-amin. Zschr. Kreisf.-Forsch. 52, 761 (1963).
2. Barach, J.H.: Arterial Hypotension. Arch. of internat.med. 35, 151 (1925).
3. Bayer, O.: Die Bedeutung der morphologischen Struktur für die Kreislaufdynamik. Arch. Kreisf.-Forsch. 15, 284 (1949); 16, 82 (1950).
4. Becker, K. und F. Kaiser: Über den Wirkungsbereich des Effortil bei chirurgischen Erkrankungen. Med. Klin. 35, 1148 (1952).
5. Berg, W., L. Delius, E. Raether und W. Simon: Beiträge zur Behandlung des Kollapses und hypotoner Regulationsstörungen. Ther. Gegenw. 90, 48 (1951).
6. Bolt, W. und H.W. Knipping: Die Kollaps- und Schockbehandlung. Ther. Gegenw. 92, 47 (1953).
7. Bolt, W. und L. Wullen: Zur Therapie infektiöser Kollapszustände. Münch. med. Wschr. 93, 1313 (1951).
8. Dietrich, K.F. und F.P. Gycha: Der Operationsschock und die Behandlung mit dem Adrenalinabkömmling Effortil. Deutsche med. Wschr. 40, 1243 (1951).
9. Duesberg, R. und E.F. Gersmeyer: Fortschritte in der Erkennung und Therapie des Kreislaufkollaps. Langenbecks Arch. klin. Chir. 293, 373 (1960).
10. Federici, P.C.: Zit. nach 40.
11. Fladung, H.: Über die Therapie hypotoner Zustände verschiedener Genese und Verlaufsform. Ther. Gegenw. 102, 596 (1963).
12. Fossier, A.E.: A Cause of Essential Hypotension. Amer.J. of med. sciences 171, 496 (1926).
13. Gademann, E.: Über die orthostatische Regulationsstörung des Kreislaufs und ihre medikamentöse Behandlung. Wien. med. Wschr. 103, 911 (1953)

14. G e r s m e y e r , E.F.: Der Kreislaufkollaps, Springer Verlag 1961.
15. G o l d e n b e r g , M., V. A p g a r , R. D e t e r l i n g und K.L. P i n e s : Nor-Ephedrine (Arterenol, Sympathin N) As A Pressor Drug. J. Amer. Med. Ass. 140, 776 (1949)
16. H e g g l i n , R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Thieme Verlag, Stuttgart, 1963.
17. H i l d e b r a n d , K.H., A. B l o c k und I. J a c o b i : Experimentelle und klinische Erfahrungen mit einem Kollaps- und Hypotoniemittel aus der Adrianolreihe. Deutsche med. Wschr. 37, 1225 (1950).
18. H i r s c h , W.: Zur Behandlung sekundärer und primärer Hypotonien verschiedener Ätiologie. Ther. Gegenw. 102, 1062 (1963).
19. H o l z b a c h , E.: Der toxische Kollaps und seine Bekämpfung. Münch. med. Wschr. 77, 11 (1930).
20. H o l t z , P.: Allgemeine Physiologie der nervalen und humoralen Regelung des Kreislaufs. Verh. dtsch. Ges. Kreisl. -Forsch. 25, 36 (1959).
21. H o l t z , P.: Referat Verh. -Ber. dtsch. Ges. inn. Med.: Acetylcholin, Adrenalin, Noradrenalin und Histamin. Dtsch. med. Wschr. 78, 822 (1953).
22. H o l t z , P.: Die Wirkstoffe des sympathiko-adrenalen Systems. Dtsch. med. Wschr. 80, 1 (1955).
23. H o l t z , P.: Sympathicomimetische Therapie, insbesondere der Kreislaufregulationsstörungen. Regensburg. Jahrb. ärztl. Fortbild. 5, 363 (1957).
24. H o l t z , P., F. B a c h m a n n , H. E n g e l h a r d t und K G r e e f f : Die Milzwirkung des Adrenalin und des Arterenols. Pflügers Arch. ges. Physiol. 255, 232 (1952).
25. H o l t z , P. und H.J. S c h ü m a n n : Arterenol, ein neues Hormon des Nebennierenmarks. Naturwissenschaften 5, 159 (1948).
26. H o l t z , P. und H.J. S c h ü m a n n : Arterenol, Hormon des Nebennierenmarks und chemischer Überträgerstoff sympathischer Nervenregungen. Schweiz. med. Wschr. 78, 252 (1948).
27. H o l t z , P. und H.J. S c h ü m a n n : Carotissinusentlastung und Nebennieren. Arterenol, chemischer Überträgerstoff sympathischer Nervenregungen und Hormon des Nebennierenmarkes. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 205, 49 (1949).

28. H ü d e p o h l, M. und K. L e d e r b o g e n : Klinische Prüfung eines Kreislaufmittels mit neuartigem Wirkungscharakter und Langzeiteffekt. Med. Klin. 57, 2134 (1962).
29. H u t s c h e n r e u t e r, K. und M. S c h n e i d e r : Über ein Kreislaufanaleptikum mit neuartigem Wirkungscharakter. Anaesthesist 11, 129 (1962).
30. J o a c h i m, G.: Der hypotonische Symptomenkomplex. Münch. med. Wschr. 16, 648 (1926).
31. J o e r g, M.: Erfahrungen mit dem neuen Sympathikomimetikum "Effortil". Wien. med. Wschr. 104, 814 (1954).
32. K l e p z i g, H., H. R e i n d e l l und W. B e r g : Veränderungen des Kreislaufs und der Hämodynamik des linken Ventrikels nach kleinen oralen Veritolgaben. Med. Welt 20, 422 (1951).
33. K u s c h i n s k y, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. Stuttgart : Thieme 1958.
34. K u s c h i n s k y, G.: Kreislauftherapie mit adrenalinverwandten Mitteln. Klin. Wschr. 17, 145 (1938).
35. K u s c h i n s k y, G.: Untersuchungen über Sympatol, einen adrenalinverwandten Körper. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 156, 290 (1930).
36. M a r t i n i, P.: Der Symptomenkomplex der Hypotonie und seine Behandlung. Ther. Gegenw. 70, 433 (1929).
37. M a r t i n i, P. und A. P i e r a c h : Der niedrige Blutdruck und der Symptomenkomplex der Hypotonie. Klin. Wschr. 5, 1809 (1926).
38. P a r r, F.: Zur Pathophysiologie und Klinik der orthostatischen Kreislaufstörungen. Arch. Kreisf.-Forsch. 25, 101 (1957).
39. P a u l, K.: Über die Wirkung von Effortil. Wien. klin. Wschr. 66, 392 (1954).
40. P i e r a c h, A. und K. H e y n e m a n n : Die niedrige Blutdruck und die Hypotonie. Enke Verlag, Stuttgart, 1959.
41. S a r r e, H. : Klinik und Therapie der Hyper- und Hypotonie. Verh.-Dtsch. Ges. Kreisf.-Forsch. 15, 137 (1949).

42. S i n n , W.: Die arterielle Blutbahn als dynamische Funktionseinheit. 21. Tagg. dtsch. physiol. Ges. Heidelberg, September 1954.
43. S c h e r f , D. und L.J. B o y d : Klinik und Therapie der Herzkrankheiten. Wien : Springer 1955.
44. S c h i m e r t , G. : Über die allgemeine und medikamentöse Therapie der Kreislaufregulationsstörungen. Nauheimer Fortbildungslehrgänge 20, 53 (1955).
45. S c h l e p p e r , M. und E. W i t z l e b : Das Verhalten von Sauerstoffangebot und -verbrauch des Warmblüterherzens unter der Wirkung von koronaraktiven Substanzen. Zschr. Kreisl. -Forsch. 50, 42 (1961).
46. S c h l e p p e r , M. und E. W i t z l e b : Coronardurchblutung und O₂ Verbrauch des Warmblüterherzens unter dem Einfluß eines Kreislaufanaleptikums mit neuartigem Wirkungscharakter. Arzneim.-Forsch. 12, 841 (1962).
47. S c h l e u s i n g , G. und Chr. B a r t s c h : Zit. nach 18.
48. S c h n e i d e r , E.C.: Medical studies in aviation. J. Amer. med. Ass. 71, 1384 (1918).
49. S c h n e i d e r , K.W.: Zur Pharmakologie der peripheren Sympathicomimetica und die sich daraus ergebenden praktischen Konsequenzen zur Behandlung von Schock und Kollaps. Dtsch. med. J. 9, 236 (1958).
50. S c h n e i d e r , K.W.: Untersuchungen über Veränderungen einiger Kreislaufgrößen unter der Wirkung sympathicomimetischer Substanzen. Arch. Kreisl. -Forsch. 25, 1 (1957).
51. S p i t z b a r t h , H.: Erfahrungen mit Effortil bei arterieller Hypotonie. Med. Klin. 45, 1593 (1950).
52. S t e i l , H.: Erfahrungen mit Effortil bei der Kollapsbehandlung in der zahnärztl. Praxis. Zahnärztl. Welt 8, 185 (1953).
53. T r e n d e l e n b u r g , P.: Zit. nach H. W. BANSI. Dtsch. med. Wschr. 63, 1177 (1937).
54. U n n a , Kl.: Pharmakologische Untersuchungen über neue Sympatolabkömmlinge. Arch. exp. Path. 213, 207 (1951).
55. W e i s s , A.: Über den Ruheblutdruck beim Manne zwischen 17 und 60 Jahren. Arch. Kreisl. -Forsch. 17, 176 (1951).

56. W e z l e r , K.: Zit. nach 13.
57. W e z l e r , K.: Zur Physiologie des Blutdrucks. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. -Forsch. 15, 1 (1949).
58. W e z l e r , K. und W. S i n n: Das Strömungsgesetz des Kreislaufs. Aulendorf (Wttbg.) Editio Cantor 1953.
59. Z i c k g r a f , H.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einiger Kreislaufmittel aus der Adrenalinreihe auf die arterielle Strombahn. Verh. dtsch. Ges. Kreisl. -Forsch. 17, 295 (1951).
60. Z i c k g r a f , H.: Möglichkeiten und Grenzen der Therapie mit den peripher, vom Adrenalin abstammenden Kreislaufmitteln. Ärztl. Forsch. 7, 246 (1953).
61. Z i c k g r a f , H.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung moderner peripherer Kreislaufmittel auf die arterielle Strombahn. Zschr. Urol. Sonderheft, 208 (1952).
62. H e i n e c k e r , R. und I. N a n a y: Über den Einfluß von Monoaminoxidase-Hemmern (MAOH) auf die Kreislaufwirksamkeit von oral eingenommenem m-Hydroxyphenyl (1) - aethanol (1) - amin (2) - hydrochlorid (Novadral). Arch. Kreisl. -Forsch. 42, 63 (1963).

G. Anhang : Ergebnisse in Tabellen und Kurven

[illegible]

deuxième

kg made:

[illegible]

C. F. V. : No 9. 57 Alter : 19 Jahre

(Sp on clay tiles tubercen loco)

[illegible]

69 VI : ♀ W. ♂, Altas 43 Jahre

(Meno der Odeni + Ventrioli)

[illegible]

Durchschnittswerte von Blutdruck und Puls, ermittelt aus den Meßreihen
der Tabellen I - VII

EFFORTIL	Magen	Duodenum	oberes Jejunum	unteres Jejunum
vorher	114/68 115/69 (67) 115/69	121/72 123/71 (69) 121/71	116/63 116/66 (65) 117/67	118/70 117/69 (69) 117/68
nach 5'	118/66	124/71	119/64	118/67
10'	121/68 (67) 121/67 127/67 (68) 131/66	131/68 (70) 136/71 141/67 (71) 143/65	125/63 (67) 131/63 134/62 (67) 136/63	128/68 (70) 132/70 138/73 (68) 144/74
30'	131/66 (70) 134/68 134/68 (69) 131/67 129/66 (71)	144/67 (71) 142/68 140/68 (73) 136/68 133/65 (70)	140/64 (69) 138/63 136/63 (70) 133/65 133/66 (70)	143/75 (70) 142/76 141/77 (70) 140/78 134/73 (72)
55'	126/68	131/65	130/64	130/73
60'	125/69 (70)	124/66 (72)	127/63 (73)	128/72 (72)
70'	121/68 119/69 119/70 (66)	124/69 119/69 118/66 (72)	124/64 121/63 117/64 (69)	128/72 124/72 124/73 (70)
100'	117/69 117/64	117/67 117/66	119/66 116/65	119/74 120/74
120'	117/69 (67)	116/65 (73)	117/64 (69)	118/72 (72)

EPHEDRIN

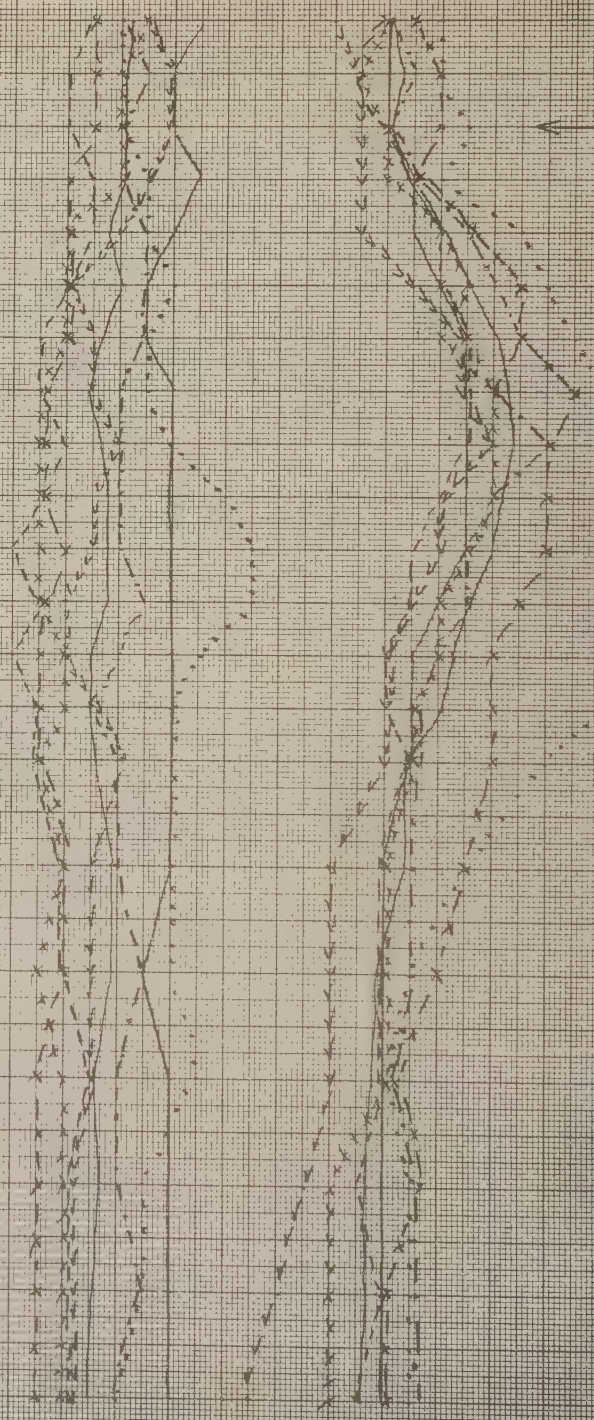
	Magen	Duodenum	oberes Jejunum	unteres Jejunum
vorher	116/65 (70)	115/64 (68)	119/66 (71)	115/69 (69)
	117/66 (70)	116/68 (68)	119/66 (70)	115/69 (70)
	117/66 (69)	116/67 (67)	119/66 (69)	113/67 (70)
nach	5' 116/68 (68)	117/67 (70)	119/64 (69)	116/66 (69)
	10' 119/65 (69)	121/67 (69)	121/64 (69)	118/67 (69)
	124/65 (68)	126/66 (67)	126/64 (67)	124/70 (69)
	129/67 (70)	135/68 (69)	134/67 (69)	130/70 (70)
	138/69 (70)	141/68 (70)	139/69 (70)	132/68 (71)
	30' 142/70 (70)	145/66 (71)	141/69 (71)	136/70 (73)
	145/72 (69)	147/69 (69)	146/70 (71)	141/69 (73)
	142/72 (68)	148/72 (70)	148/71 (71)	144/71 (75)
	141/72 (70)	151/69 (70)	148/73 (71)	141/73 (74)
	142/72 (70)	149/71 (70)	146/73 (71)	139/70 (75)
	55' 143/74 (71)	150/71 (70)	146/73 (69)	134/71 (73)
	60' 141/72 (73)	149/71 (70)	144/71 (73)	132/69 (76)
	70' 136/71 (72)	146/71 (72)	141/70 (74)	131/70 (76)
	135/71 (74)	143/72 (71)	138/68 (74)	128/69 (76)
	134/71 (72)	142/72 (71)	136/69 (74)	124/68 (76)
	100' 131/70 (72)	138/69 (71)	133/69 (73)	121/66 (77)
	126/70 (71)	138/71 (70)	129/67 (74)	121/66 (76)
	120' 124/67 (71)	131/69 (72)	124/64 (74)	119/65 (74)
	130' 123/67 (73)	129/68 (73)	121/63 (75)	---/-- (--)

AKRINOR

	Magen	Duodenum	oberes Jejunum	unteres Jejunum
vorher	118/69 (67) 115/66 (68) 116/67 (67)	117/69 (69) 115/68 (71) 117/65 (70)	119/68 (73) 119/67 (71) 119/67 (72)	118/67 (69) 115/68 (70) 116/68 (72)
nach 5'	118/67 (66)	117/68 (68)	121/71 (67)	118/71 (70)
10'	119/69 (67) 124/71 (66) 126/74 (65) 133/76 (66)	124/70 (67) 127/71 (66) 136/73 (70) 144/75 (65)	128/75 (67) 136/76 (67) 139/76 (67) 142/79 (64)	125/72 (68) 134/78 (66) 137/81 (65) 144/81 (66)
30'	135/75 (65) 138/75 (67) 140/76 (65) 141/79 (69) 143/78 (65)	147/80 (65) 145/82 (65) 147/83 (66) 147/83 (66) 146/83 (64)	142/79 (64) 144/81 (65) 145/81 (69) 145/84 (66) 150/79 (68)	145/84 (66) 144/82 (67) 142/79 (65) 144/79 (67) 144/81 (66)
55'	141/76 (65)	145/83 (64)	141/79 (68)	143/83 (67)
60'	141/77 (66)	144/81 (65)	138/76 (69)	141/80 (66)
70'	140/77 (65) 136/76 (65) 134/74 (65)	139/79 (65) 136/76 (64) 130/73 (65)	133/73 (70) 131/76 (70) 131/76 (70)	136/78 (65) 134/79 (67) 134/79 (66)
100'	128/72 (65) 126/71 (66)	132/73 (65) 128/73 (65)	129/74 (71) 129/74 (71)	136/76 (65) 126/76 (65)
120'	122/71 (66)	128/72 (65)	124/72 (69)	124/74 (66)

Unit 8

5th Street Bridge (Continued)

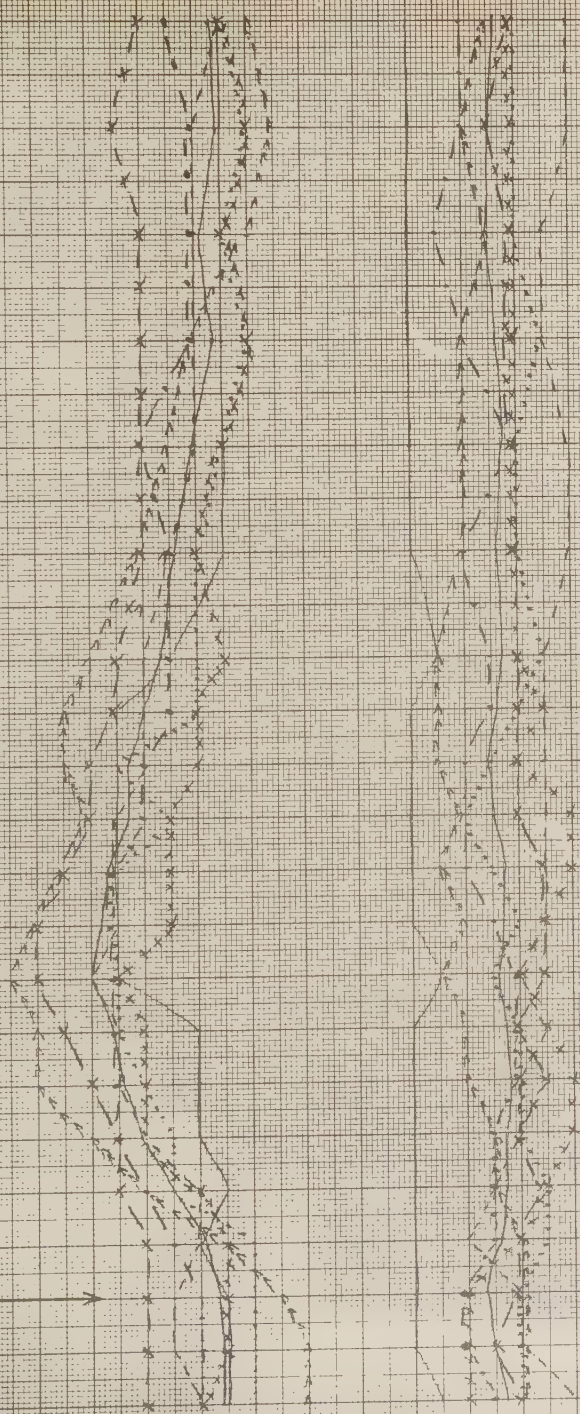


Unit 7

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

11/19

54 Deep Sea Trench (W. of Japan)

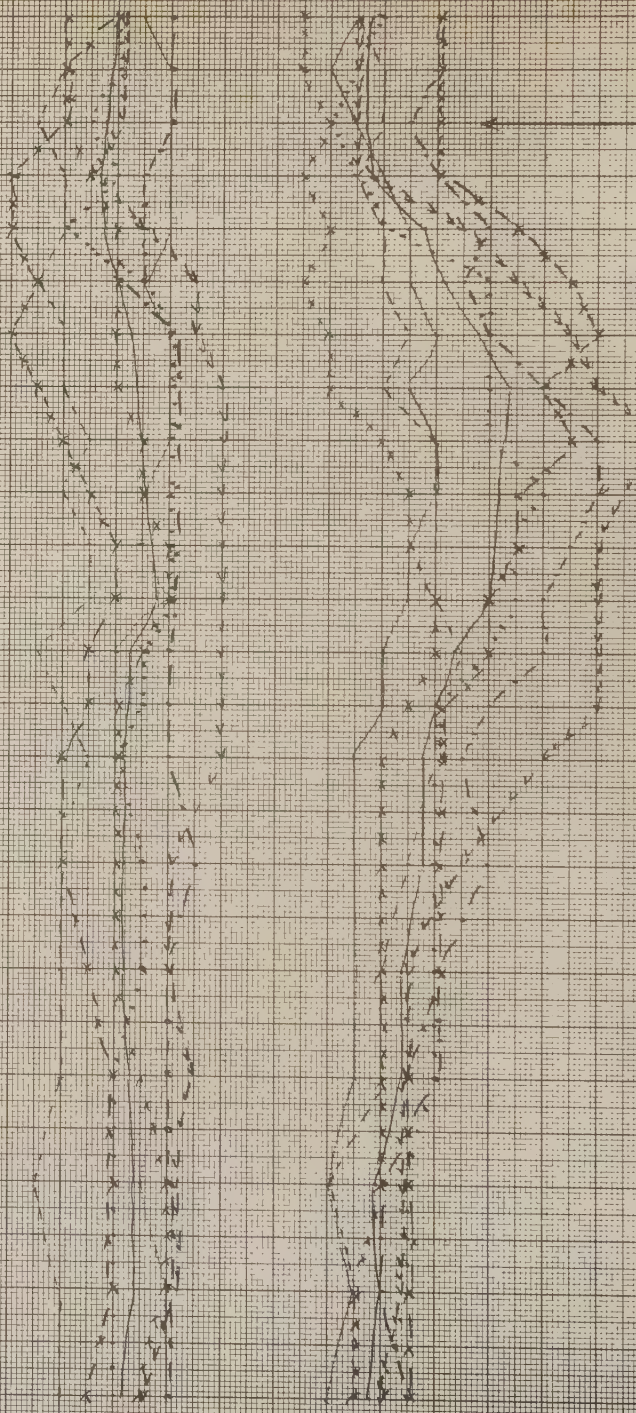


0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 350 360 370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000

11/19
11/19

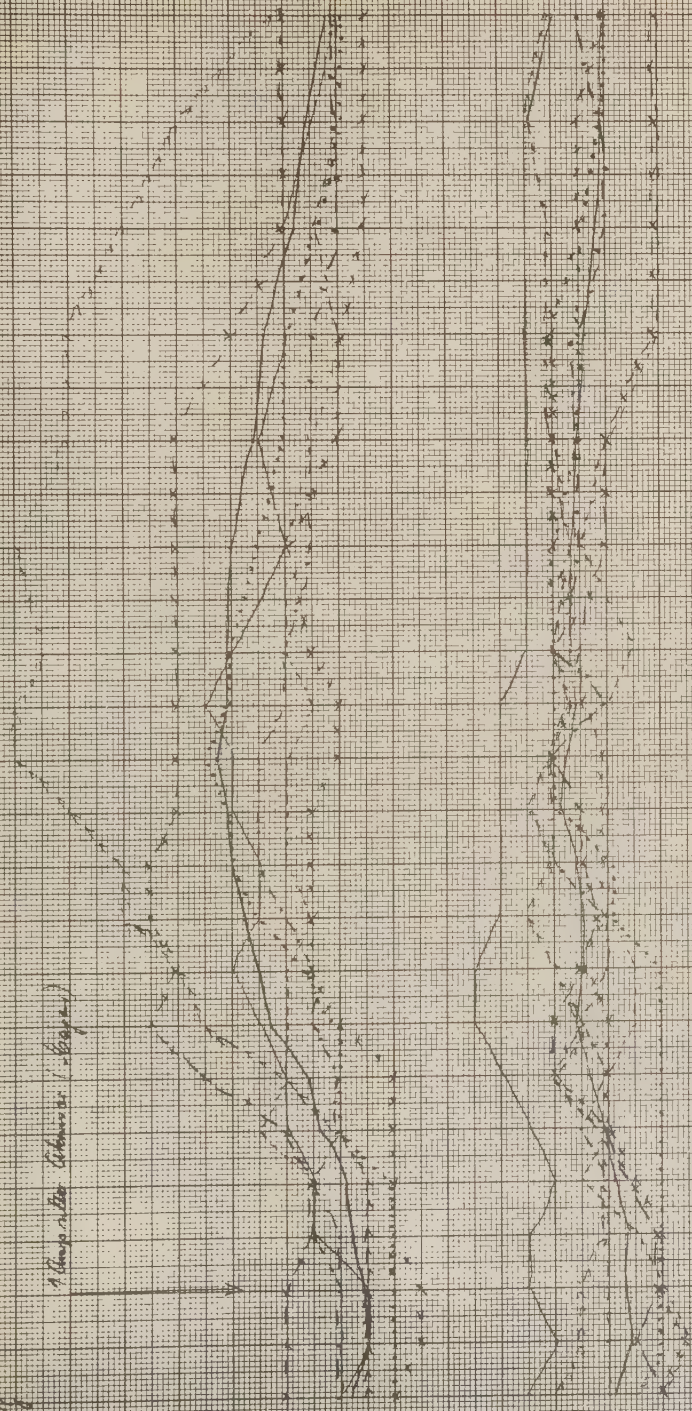
meanly

54. *Trachemys flaviventris* (and *Agrymna*)



51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

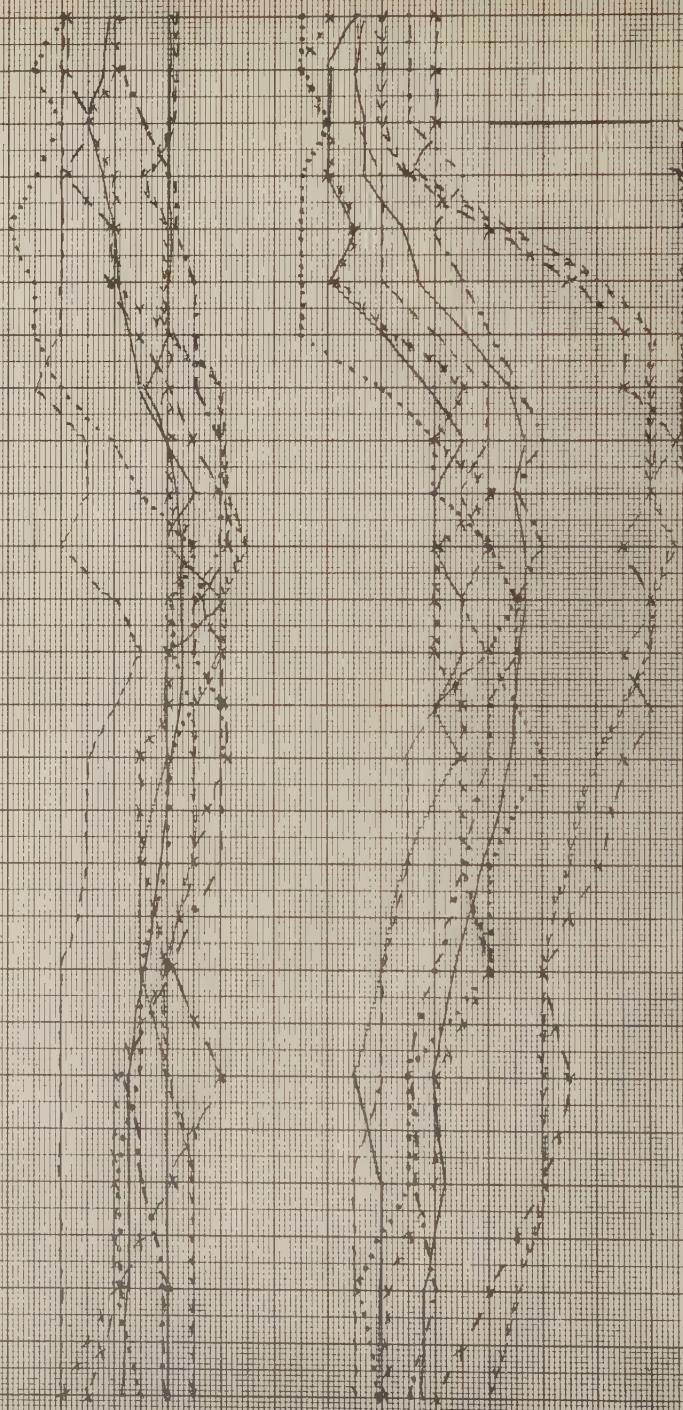
1. (Monsieur) (Kreger)



50' 40' 15' 26' 25' 20' 35' 40' 50' 55' 60' 70' 80' 90' 100' 110' 120'

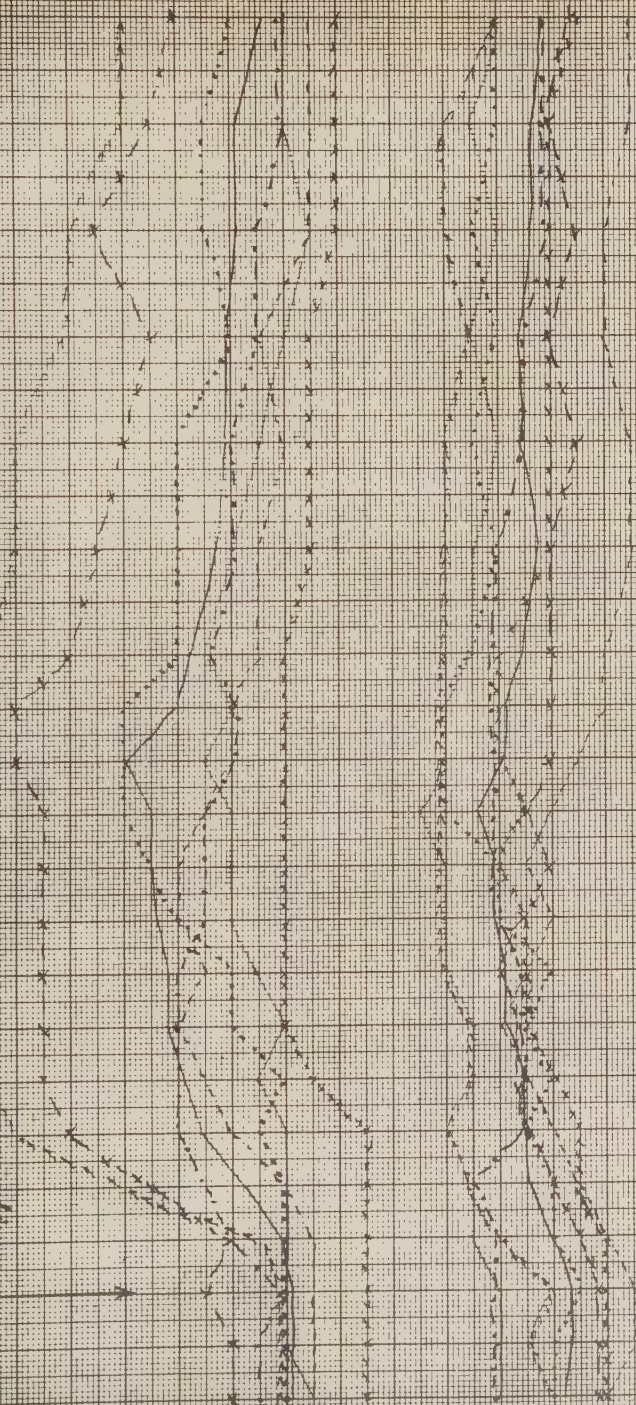
Index by

1. *Thymus* (L.) (L.) (L.)



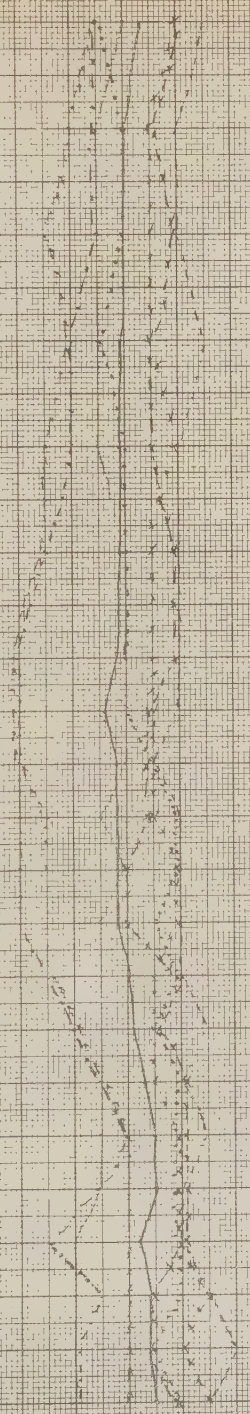
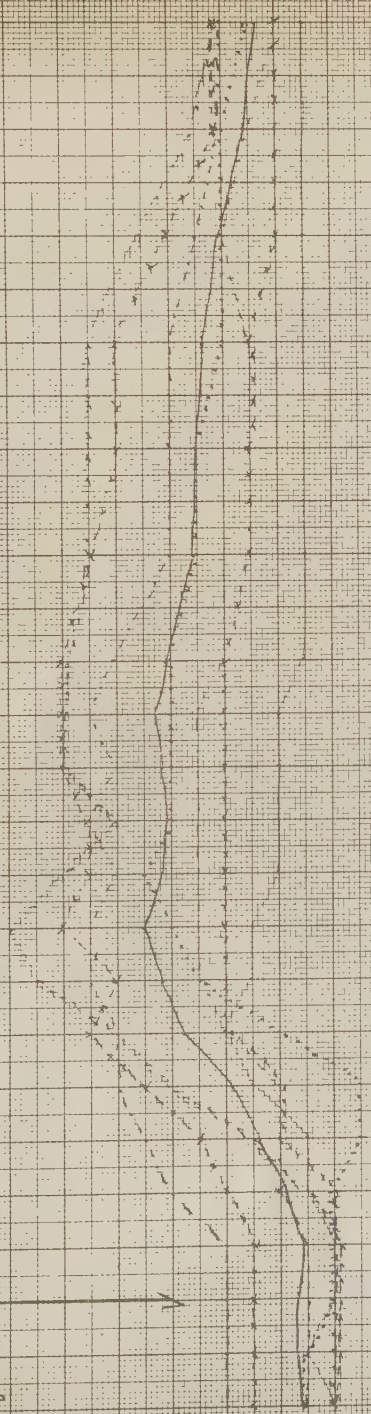
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

August 10, 1900
(at 10:00 am)



0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Temperature Epitachmii (Kaysen)



50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 350 360 370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000

1000 ft

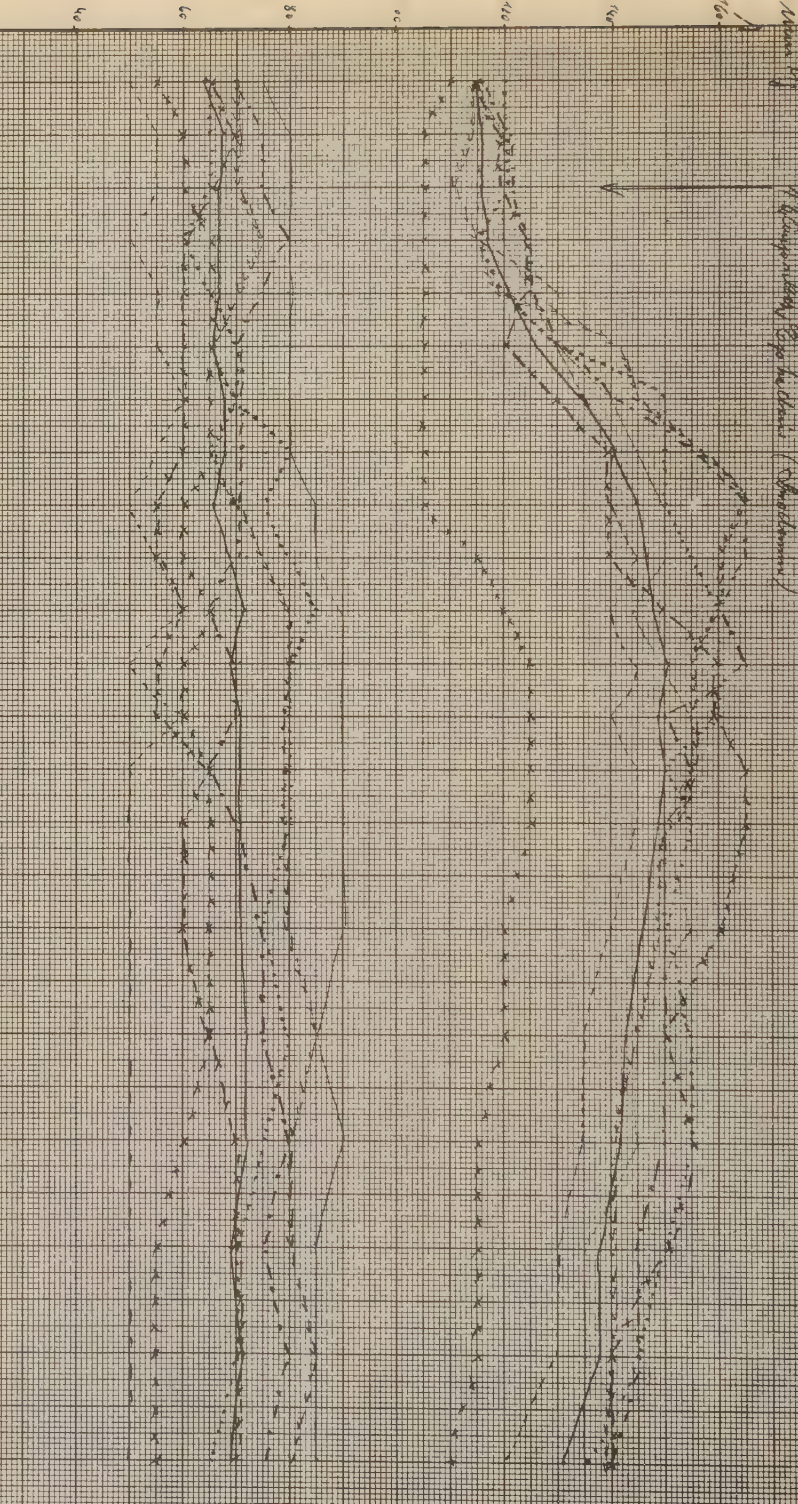
1000 ft

1000 ft

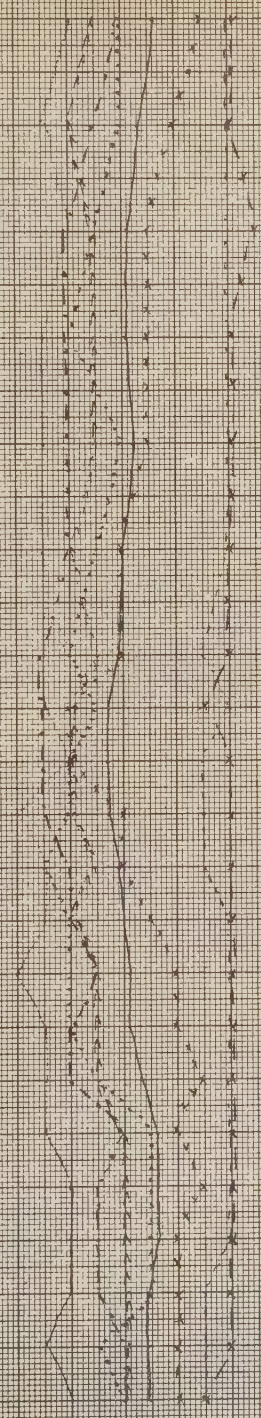
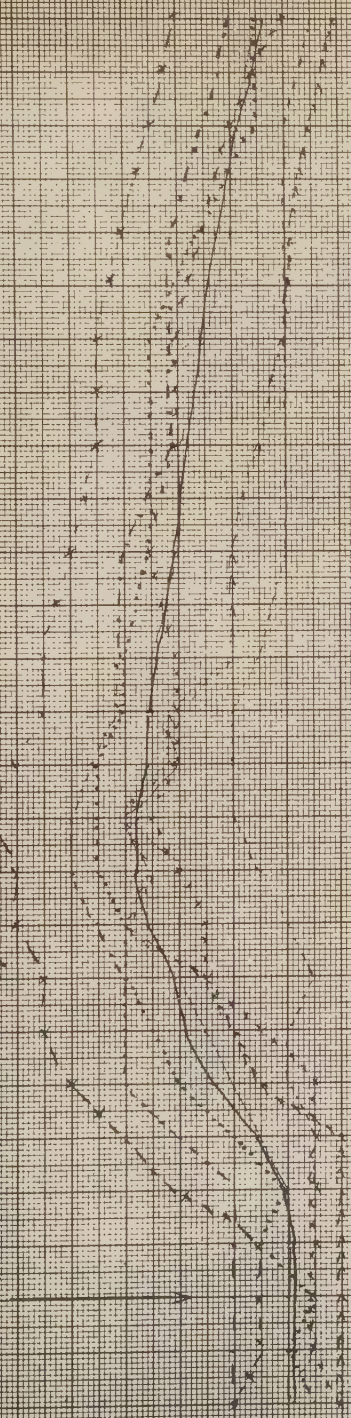
1000 ft

1000 ft

0' 10' 20' 30' 40' 50' 60' 70' 80' 90' 100'



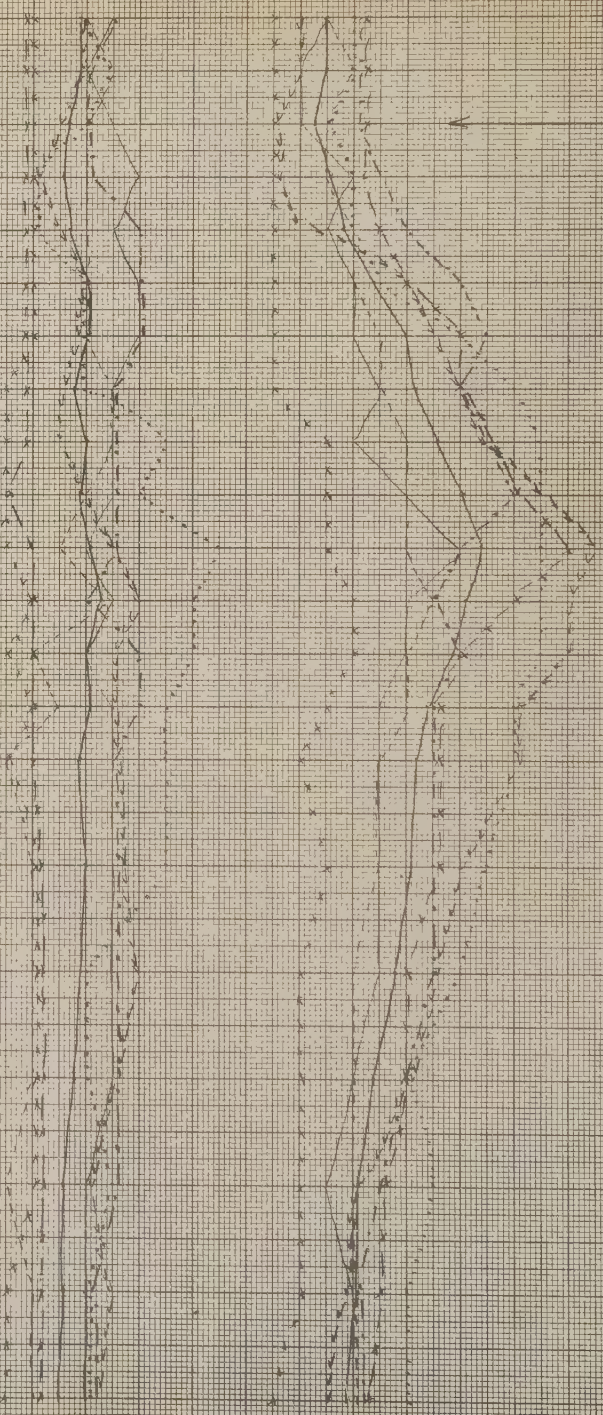
1.1 Group culture (see last time) (66.7% increase)



50 100 150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 800 850 900 950 1000

22.11.14

1. Map of the Sp. Section (with 1/2 in. scale)



Lebenslauf

Am 13.2.1935 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Hans Proft und seiner Ehefrau Herta, geborene Wodarz, in Beuthen O/S geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Buchenau, Kreis Ratibor, kam ich 1945 auf die Oberrealschule in Freising/Obb. Das Abitur machte ich 1953 an der Oberrealschule in Landshut. Im selben Jahr begann ich mit dem Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München. An dieser Universität legte ich 1956 die ärztliche Vorprüfung und 1959 die ärztliche Prüfung ab. Anschließend arbeitete ich als Medizinalassistent auf der Gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Moosburg/Obb. (Februar - Mai 1960), auf der Chirurgischen Abteilung (Juni 1960 - April 1961) und auf der Inneren Abteilung (Mai 1961 - Januar 1962) des Städtischen Krankenhauses Kaiserslautern. Im Februar 1962 erhielt ich die Approbation und arbeite seit dieser Zeit als Assistent auf der Inneren Abteilung des Diakonissenkrankenhauses in Frankfurt am Main.

Am 19.9.1961 heiratete ich die Bankangestellte Brigitta Mühr.

Frankfurt am Main, den 15. Mai 1964

Dietrich Proft

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer :

Prof. Dr. med. A. Bernsmeier	Innere Medizin
Prof. Dr. med. Dr. phil. G. Bodechtel	Innere Medizin
Prof. Dr. med. H. Braun	Hygiene
Prof. Dr. med. H. von Braunbehrens	Strahlenkunde
Prof. Dr. med. H. Bronner	Chirurgie
Prof. Dr. med. W. Büngeler	Pathologie
Prof. Dr. phil. E. Dane	Chemie
Prof. Dr. med. F. Dietel	Gynäkologie
Prof. Dr. Ing. Dr. med. K. Dirr	klin. Chemie
Prof. Dr. med. G. Döring	Gynäkologie
Privatdoz. Dr. med. W. Dontenwill	Pathologie
Prof. Dr. med. P. Dziallas	Anatomie
Privatdoz. Dr. med. M. Eder	Pathologie
Prof. Dr. phil., nat., Dr. med. H. Eyer	Hygiene
Prof. Dr. med. R. Fikentscher	Gynäkologie
Prof. Dr. med., Dr. phil. A. W. Forst	Pharmakologie
Prof. Dr. phil., Dr. med. h. c., Ritter Karl v. Frisch	Zoologie
Prof. Dr. med. E. K. Frey	Chirurgie
Prof. Dr. rer. nat., Dr. rer. nat. h. c., Dr. med. h. c. W. Gerlach	Physik
Prof. Dr. med. W. Gloggengiesser	Pathologie
Privatdoz. und Prof. Dr. med. H. Götz	Dermatologie
Prof. Dr. med., Dr. med. dent. Josef Heiss	Anatomie
Prof. Dr. med. A. Herrlich	Tropenhygiene
Prof. Dr. med. A. Herrmann	HNO
Prof. Dr. rer. nat. Rolf Huisgen	Chemie
Lektor Dr. phil. J. Kerschensteiner	Altphilologie
Prof. Dr. med. A. Kohler	Strahlenkunde
Prof. Dr. med. K. Kolle	Psychiatrie, Neurologie
Privatdoz. Dr. med. W. Lang	Innere Medizin
Prof. Dr. med. M. Lange	Orthopädie
Prof. Dr. med. Ritter Titus v. Lanz	Anatomie
Prof. Dr. med. Wolfgang Laves	Gerichtsmedizin
Prof. Dr. med. W. Leibbrand	Geschichte der Med.
Privatdoz. Dr. med. G. Loebell	HNO
Privatdoz. Dr. med. H. J. Löblich	Pathologie
Prof. Dr. phil., Dr. rer. nat. K. Mägdefrau	Botanik
Prof. Dr. med. A. Marchionini	Dermatologie

Privatdoz. Dr. med. A. Mayet
Prof. Dr. med. K. Mündlich
Prof. Dr. Ing., Dr. med. H. Niemer
Prof. Dr. med. H. Reichel
Prof. Dr. med. H. Remky
Prof. Dr. med. W. Rohrschneider
Prof. Dr. med. B. Romeis
Prof. Dr. phil. M. Schmeisser
Prof. Dr. med. H. Schwiegk
Prof. Dr. med. J. Schuck
Prof. Dr. med. W. Seitz
Prof. Dr. med. W. Spann
Prof. Dr. med. W. Stich
Prof. Dr. med., K. Tauber
Prof. Dr. med. R. Wagner
Privatdoz. Dr. med. E. Waidl
Prof. Dr. med. J. Wallraff
Prof. Dr. med. Gerhard Weber
Prof. Dr. med. E. Wetterer
Prof. Dr. med. A. Wiskott
Prof. Dr. med. J. Wolff
Privatdoz. Dr. med. K. Ungerecht

Anatomie
HNO
Physiologische Chemie
Physiologie
Augenheilkunde
Augenheilkunde
Anatomie
Chemie
Innere Medizin
Gynäkologie
Innere Medizin
Gerichtsmedizin
Innere Medizin
Chirurgie
Physiologie
Gynäkologie
Anatomie
Pädiatrie
Physiologie
Pädiatrie
Innere Medizin
HNO

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Über Wirkungsunterschiede verschiedener pressorisch wirksamer Substanzen bei Eingießung in den Magen, ins Duodenum sowie ins obere und tiefere Jejunum" im Diakonissenkrankenhaus in Frankfurt am Main unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. R. Heinecker ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 1. Juni 1964

Dietrich Proft

Herrn Professor Dr. R. Heinecker danke ich für die
Überlassung des Themas und die Anleitung bei der
Durchführung der Arbeit.

